

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 296

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Arède A. GOUY

Chevalier de la Légion d'Honneur

Né à Paris, le 2 Octobre 1895

L'Intervention du Glycogène

DANS

Les Oxydations Biologiques

Président : M. LÉPER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

A. GOUY

Chevalier de la Légion d'Honneur

Né à Paris, le 2 Octobre 1895

L'Intervention du Glycogène

DANS

Les Oxydations Biologiques

Président : M. LÉPER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	N...
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LÆPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique prophylactique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . . .	Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri) . .	Chimie biologique.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
BINET	Physiologie.	LEROUX	Anatomie pathologique.
BLANCHETIÈRE .	Chimie biologique.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI . .	Neuro-psychiatrie.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LIAN	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	MILLOT	Histologie.
CHABROL	Pathologie médicale.	MONDOR	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER . . .	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET . .	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	MOURE	Pathologie chirurgicale.
DONZELOT	Pathologie médicale.	MULON	Histologie.
ÉCALLE	Obstétrique.	OBERLING	Anatomie pathologique.
FEY	Urologie.	OLIVIER	Anatomie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.	PIÉDELIÈVRE . .	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.	QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.	RICHET	Physiologie.
HARVIER	Pathologie médicale.	SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
HOVELACQUE . . .	Anatomie.	VALLERY-RADOT	
HUTINEL	Pathologie médicale.	(Pasteur)	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.	VAUDESCAL . . .	Obstétrique.
JOYEUX	Parasitologie.	VELTER	Ophthalmologie.
		VERNE	Histologie.
		VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	RETTERRER	Histologie.
LEQUEUX	Obstétrique.	ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale	METZGER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. . .	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LE LORIER.	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adul- tes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A M. LE DOCTEUR MICHEL

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS

Avant-Propos

« Les animaux qui respirent sont de véritables corps combustibles qui brûlent et se consomment ». C'est ainsi que Lavoisier résume lui-même sa découverte fondamentale de la nature chimique de la respiration. Les travaux de Lavoisier, suivis de ceux de Spallanzani et plus tard de Paul Bert, ont nettement démontré que tout ce qui est vivant respire. Indépendamment de toute circulation sanguine, de tout appareil spécialisé pour l'acte respiratoire, la cellule vivante absorbe de l'oxygène et exhale de l'acide carbonique. La nature intime de cet acte fondamental de la vie est l'oxydation : fixation d'oxygène qui est indispensable à la combustion des matières organiques.

Les deux termes ultimes de l'oxydation sont très bien connus ; nous commençons à en connaître les phases intermédiaires, mais le mécanisme nous en échappe complètement. L'oxydation, au point de vue chimique, est une réaction classique aisément réalisable, mais à une température qui n'est pas compatible avec la vie organique. On a donc pensé que la respiration cellulaire était réalisée à l'aide de certaines diastases oxydantes, des *oxydases*. Ces ferments pouvaient réaliser la réaction à

une température correspondant à la température normale du corps et permettaient ainsi la fixation de l'oxygène nécessaire aux combustions organiques. Très nombreux sont les physiologistes qui se sont occupés de la question des oxydations intracellulaires, mais comme nous pourrons le montrer, les résultats de leurs travaux sont on ne peut plus contradictoires. Dans notre premier chapitre, nous résumerons l'état de la question avec tous ses points obscurs et toutes ses contradictions. Le problème de la respiration tissulaire et intracellulaire est un des plus importants de la physiologie générale et en même temps un des plus primordiaux au point de vue pratique, car sa solution comporterait celle de nombreux problèmes de la pathologie et de la thérapeutique.

Depuis quelques années, la doctrine des ferments s'engage sur des voies nouvelles, grâce aux progrès de la physico-chimie. Ces corps, si mystérieux dans leur structure et dans leurs fonctions, commencent à se dévoiler à mesure que nos connaissances sur les colloïdes s'étendent. Il nous semble que la recherche du mécanisme intime des oxydations organiques plus que n'importe quel autre problème de la biologie devait profiter de ce progrès. La lecture de certains travaux modernes nous a mis sur une voie qui nous a semblé digne d'être suivie. Nous avons supposé que certains corps colloïdaux faisant partie des substances fondamentales de la cellule vivante et en particulier de la cellule animale (la seule dont nous nous occuperons dans ce travail) pourraient jouer le rôle de diastase respiratoire. Le *glycogène* plus qu'un autre de ces corps a retenu notre attention. Le but de ce travail

est d'apporter quelques contributions à l'étude des fonctions des glucides dans l'organisme animal. Nous faisons remarquer avant tout que le développement de cette théorie, — qui occupera notre deuxième chapitre, — est tout à fait provisoire et que nous le considérons uniquement comme une hypothèse de travail, nécessitant des recherches très longues et laborieuses avant de pouvoir être érigé en doctrine. De même les quelques applications que nous en faisons dans notre troisième chapitre nous semblent plutôt être des arguments en faveur de cette hypothèse jusqu'ici insuffisamment fondée que de véritables explications d'un phénomène obscur à l'aide d'un fait bien établi.

Un seul fait nous semble se dégager avec une grande netteté de tout ce que nous admettons dans ce travail, c'est le renversement des valeurs physiologiques des monosaccharides et des polysaccharides en particulier du glycogène. Ce corps est loin de nous apparaître comme une matière de réserve inerte et qui n'agit que par sa transformation en glucose, son rôle nous semble fondamental et indiscutable. Si nous arrivons à prouver la réalité de cette notion, le but de notre travail sera atteint.

CHAPITRE I

Théorie de l'Oxydation Intracellulaire

L'étude de la respiration intracellulaire date de l'abbé Spallanzani qui, en 1803, démontre que la circulation sanguine et les organes respiratoires ne sont pas indispensables à l'absorption de l'oxygène. Il démontre ce fait de deux façons : Dans une première expérience classique il met des escargots dans une atmosphère dépourvue d'oxygène et il constate que les animaux exhalent autant d'acide carbonique qu'à l'état normal. Il est évident que cet acide carbonique ne peut provenir que de la combustion des tissus, combustion équivalente de la respiration et nécessitant de l'oxygène. D'autre part, ce même auteur montre que des fragments de tissus placés dans un tube plein d'air continuent à absorber de l'oxygène et à dégager de l'acide carbonique. L'hypothèse de Lavoisier, qui limitait le siège des combustions au poulmon, s'avérait donc fausse et Spallanzani a démontré que tout ce qui vit respire. En 1870, Paul Bert a répété

les expériences de Spallanzani et a réussi à déterminer l'intensité de cette respiration élémentaire. Il a établi une hiérarchie des tissus d'après l'intensité des phénomènes d'oxydation dont ils sont le siège. Le muscle présente le plus d'oxydations ; ensuite viennent le cerveau, le rein, la rate et les testicules. Ces expériences, passibles d'une objection importante à cause de la présence des microbes ont été reprises par Chauveau et ses collaborateurs Tissot et Kaufmann dans des conditions d'asepsie parfaites et ont donné les mêmes résultats.

La respiration de toute cellule vivante est donc une notion très bien établie sur laquelle nous n'avons pas besoin d'insister. Elle est très exactement mesurable et, tout récemment, Meyerhoff et à sa suite Warburg ont réussi à déterminer l'activité respiratoire des cellules isolées sans les léser. Les travaux de ces auteurs sur le métabolisme des cellules montrent d'autre part que la respiration est en tous points comparable aux autres phénomènes diastasiques de la matière vivante, notamment à la fermentation lactique. Cette notion, déjà mise en évidence par Pasteur, n'était plus présente à l'esprit de la plupart des physiologistes quand Meyerhoff y a de nouveau attiré l'attention en y apportant des précisions. Cet auteur a montré les deux phases de la combustion intracellulaire qui décrivent un cycle complet :



Dans ces deux phases seule la première qui peut s'effectuer à l'aide de l'oxygène qui se dégage de la réaction n'est pas possible sans la deuxième. Cette réaction essentielle de la chimie intracellulaire, la réaction de Pasteur-Meyerhoff, est vraie non seulement pour la respiration cellulaire, mais pour un grand nombre d'autres fonctions plus complexes de la matière vivante. Dans son rapport sur le métabolisme du muscle en activité, M. Parnas montre que les deux phases de la réaction de Pasteur-Meyerhoff correspondent aux deux phases du travail musculaire. La contraction du muscle se caractérise par la désagrégation des glucides en acide lactique et la phase de décontraction ou de réparation par la reconstruction de la molécule de glucide en présence d'oxygène.

Nous ne pouvons insister ici sur toutes les réactions de l'économie animale qui supposent la présence d'oxydations ; nous avons indiqué la plus importante, mais leur nombre est infini. Il semble que les réactions anaérobies soient l'exception, tout au moins dans l'organisme adulte. Les phases intermédiaires d'un grand nombre d'oxydations organiques sont connues, nous ne citons que l'exemple des corps puriques dont l'oxydation en acide urique peut être suivie phase par phase.

Le mécanisme intime des oxydations organiques nous reste inconnu malgré les multiples hypothèses qu'en a formulées à son sujet. On ne peut admettre qu'elles se produisent à la manière des oxydations chimiques banales qui nécessitent une température trop élevée pour les conditions habituelles de la vie. Force est donc d'ad-

mettre l'intervention d'un corps intermédiaire à l'aide duquel l'oxydation peut s'effectuer dans des conditions physiologiques. Ce corps intermédiaire inconnu est appelé oxydase et occupe une place à part parmi les ferments. Duclaux définit les oxydases de la façon suivante : « Leur caractère essentiel est de permettre à l'oxygène atmosphérique de se porter rapidement, à la température ordinaire, et dans des conditions qui restent physiologiques, sur des corps que, sans les oxydases, il n'attaquerait que plus lentement ».

Parmi les oxydases que l'on peut encore appeler des ferments respiratoires, on distingue des oxydases directes ou vraies et des oxydases indirectes ; les oxydases directes sont, tout au moins chez les animaux, des corps hypothétiques. Chez les végétaux, on en connaît plusieurs dont la plus étudiée est la laccase (G. Bertrand). D'autres oxydases directes des végétaux sont la tyrosinase de *Rusula nigricans* et les oxydases directes, inconnues chez les animaux, fixent directement l'oxygène atmosphérique, $O = O$, qui est de l'oxygène moléculaire inactif. Le rôle de l'oxydase est de le transformer en oxygène atomique actif, car la réaction des oxydases directes est donc la suivante :



On verra que d'autres interprétations sont possibles.

Matelli et Mlle Stern ont trouvé dans le foie une oxydase qui peut être qualifiée d'oxydase vraie. Elle serait capable d'oxyder l'alcool éthylique en acide acétique.



Les oxydases indirectes empruntent l'oxygène à un autre corps ; on en distingue deux catégories, les peroxydases et les catalases. Les peroxydases se rapprochent des oxydases vraies, parce qu'elles donnent directement de l'oxygène actif, selon la formule que voici :

A partir de l'eau oxygénée par exemple : $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{peroxydase} = \text{H}_2\text{O} + \text{O}$.

Les catalases décomposent de même l'eau oxygénée, mais en donnant de l'oxygène moléculaire :



Les oxydases indirectes sont relativement communes et elles sont extraites d'un grand nombre de tissus et liquides animaux et végétaux. Leur présence dans le sang et dans le lait frais est à la base de la plupart des réactions caractéristiques de ces liquides.

Ce sont les faits classiques admis par tous les auteurs en ce qui concerne la respiration intracellulaire et les oxydases. Plus récemment (à partir de 1910) de nombreux auteurs se sont occupés de la question, et la théorie de chacun d'entre eux est destinée à donner une solution complète et définitive de la question. Au lieu d'exposer les théories les unes après les autres, nous essaierons de grouper les facteurs qui semblent intervenir dans les phénomènes d'oxydations organiques. Cette façon d'exposer nous permettra de montrer la complexité du phénomène et de retenir de chacune des théories ce qui semble résister à la critique. Nous décrirons donc successivement les diverses opinions sur la nature intime de la réaction, sur l'intervention de certains métaux

lourds comme catalyseurs de surface et enfin sur les systèmes oxydo-réducteurs organiques.

a) *Nature intime de la réaction oxydante.*

L'explication la plus simple de la fixation de l'oxygène est celle que donne O. Warburg : activation de l'oxygène moléculaire atmosphérique et sa transformation en oxygène atomique :

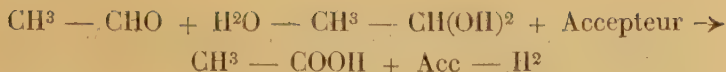


Mais comment se produit l'activation de l'oxygène aussi rapidement et à une température aussi basse, comme cela se passe dans les phénomènes biologiques ? Il est vrai que toutes les combinaisons organiques sont plus ou moins instables en milieu oxygéné, mais leur évolution vers des formes stables : CO_2 , H_2O , nitrates, etc., se fait in vitro avec une très grande lenteur.

Sans toucher au problème de l'intervention des métaux lourds dans la catalyse de cette réaction se faisant in vivo avec une grande rapidité et à la température ordinaire, généralement à 37° , nous pouvons résumer ici nos connaissances sur l'intervention des surfaces dans les phénomènes de catalyse et d'activation. Langmuir explique l'activité de la surface d'une molécule par l'arrangement et l'espacement des atomes formant la couche superficielle. Selon les théories physico-chimiques actuellement admises, un atome est formé d'un électron central positif entouré de plusieurs couches d'électrons négatifs. Selon Langmuir, l'atome est stable quand la couche extérieure forme un octet composé de 8 électrons

négatifs. Pour compléter l'octet, la molécule peut avoir besoin de l'intervention d'un ou plusieurs atomes. Quand les électrons se déplacent de façon à détruire l'octet, le corps devient actif. Parallèlement à l'activation de l'oxygène, il est nécessaire d'admettre une labilisation du corps pour qu'il puisse devenir oxydable. Pour Warburg même le premier acte des oxydations aux dépens de l'oxygène moléculaire est la labilisation du corps à oxyder, labilisation qui le rend oxydable. C'est uniquement grâce à une action de surface que le corps devient oxydable et que l'oxygène moléculaire est activé. Nous verrons la manière dont Warburg explique cette activation dans la cellule vivante.

Contrairement à l'hypothèse de Warburg, d'autres auteurs Bach, Wieland, Friedenthal, etc., admettent une oxydation indirecte par activation et mobilisation de l'hydrogène. Pour Bach, il y a toujours formation de peroxydes, notamment de peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée, qui donne, par l'intervention d'une peroxydase, de l'oxygène atomique actif. Plusieurs auteurs ont confirmé ces vues et Miss Thurlow a montré qu'au cours de l'oxydation de la xanthine en acide urique, on peut déceler la formation de peroxyde d'hydrogène en quantité appréciable. D'autres auteurs nient la possibilité de la présence d'eau oxygénée dans des conditions physiologiques *in vivo*. Wieland met en valeur le rôle de l'hydrogène activé de la molécule H_2O . Pour lui l'oxydation de l'aldéhyde en acide se produirait donc de la façon suivante :



L'action diastasique consisterait là essentiellement en une activation de l'hydrogène et sa mobilisation par une déshydrasé. Mais la présence de ces déshydrases n'a jamais été prouvée dans des conditions physiologiques.

In vitro de nombreux exemples d'oxydations, dans des milieux dépourvus d'oxygène, mais en présence d'eau, viennent à l'appui de l'hypothèse de Wieland. Thunberg a étudié l'acide succinique :



Mais, dans ces conditions, il est nécessaire de mettre le corps oxydable en présence d'un accepteur, comme le bleu de méthylène, par exemple.

Un autre exemple est l'oxydation des corps puriques en acide urique à l'aide de la xanthinoxydase. Cette réaction a été étudiée par Morgan, Stewart et Hopkins. On constate le transport de l'oxygène par l'hydrogène en un premier temps; puis l'hydrogène seul se détache et se combine, soit à l'oxygène atmosphérique, — si la réaction se fait en sa présence, — soit à un corps accepteur, comme le bleu de méthylène, — si la réaction est anaérobie.

De très nombreux autres exemples montrent la probabilité des oxydations biologiques par perte d'hydrogène. Aubel, Genevois et Wurmser ont prouvé que les hydrates de carbone pouvaient s'oxyder spontanément

par perte de deux atomes d'hydrogène. Malgré toutes ces preuves, personne n'a jamais prouvé que toute oxydation est précédée d'une phase d'hydratation préalable, et personne n'a jamais mis en évidence sa déhydrase hypothétique, mais indispensable.

Quel que soit le mécanisme de la réaction oxydante, tous les auteurs sont forcés d'y faire intervenir un catalyseur. Ce catalyseur, auquel est dévolu le rôle fort mal connu de l'activation des molécules ; la transformation de $O = O$ en $—O—$ où l'activation et la mobilisation de l'hydrogène est tantôt une diastase organique toujours hypothétique, tantôt un métal lourd, tantôt enfin un système complet capable de fixer et de céder de l'oxygène, avec la même facilité.

b) *Les catalyseurs métalliques.*

Nous avons vu que la surface jouait un rôle primordial dans le phénomène d'activation des molécules. Warburg suppose que le fer joue un rôle de premier plan dans l'activation des surfaces. Il a démontré qu'un gramme de substance sèche des œufs d'oursin contient un centième de milligramme de fer et que la respiration double d'intensité si l'on y ajoute encore la même quantité. Il ne semble pas que le fer agisse uniquement comme un catalyseur de la molécule d'oxygène. On admet plutôt qu'il forme un système auto-oxydateur, tout comme les mêmes systèmes organiques. Le fer bivalent se transforme en présence d'oxyde, en fer trivalent et en présence des matières organiques, il abandonne son oxygène en redevenant bivalent. Le fer joue incontestablement un

rôle important dans les phénomènes respiratoires. L'hémoglobine contenant du fer peut être considérée comme un agent vecteur d'hydrogène. Le cytochrome de Keilin, pigment respiratoire intracellulaire qui serait caractéristique de toute cellule vivante, contient du fer, s'oxydant et se réduisant avec une grande rapidité.

Le manganèse joue certainement un rôle très important dans certaines oxydations. L'oxydase la mieux connue, la laccase, étudiée par M. G. Bertrand, contient du manganèse. Trillat a réalisé, avec du chlorure manganoux et de la gélatine, une oxydase artificielle.

Ce qui semble trop général dans la conception de Warburg sur l'action catalytique des métaux lourds, c'est l'exclusivité avec laquelle il attribue cette action à ces métaux sans l'aide d'autres substances. Nous reviendrons sur ce point à propos d'une conception des diastases que nous avons adoptée pour l'explication de notre théorie. Il semble que les actions diastasiques *organiques* nécessitent l'intervention d'un colloïde, ou tout au moins d'un corps organique intimement uni à un élément minéral qui n'est pas nécessairement un métal lourd, ni même un métal. Ainsi nous allons résumer rapidement nos connaissances d'un système oxydo-réducteur organique contenant du soufre.

c) *Les systèmes oxydo-réducteurs organiques.*

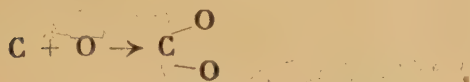
Quelle que soit notre conception en ce qui concerne la modalité de la réaction oxydante, il faut admettre qu'elle se produit en deux temps : un premier, mobilisation de l'oxygène, qu'il soit atmosphérique ou fixé à

un corps ; un second, fixation de l'oxygène sur le corps à oxyder. Le corps intermédiaire est donc un corps oxydo-réducteur réduisant une substance pour transmettre l'oxygène ainsi mobilisé sur une autre substance. Il est donc réducteur pour la première, oxydant pour la seconde. Nombreux sont ces corps dans les organismes vivants et certains d'entre eux peuvent être réalisés in vitro, comme l'hydrate ferreux, l'hydrate manganoux, le pyrogallol, etc. Dans la cellule vivante, certains phosphatides et les acides gras non saturés pourraient jouer ce rôle, en particulier l'acide linoléique étudié par Meyerhoff et Warburg. Mais les systèmes les plus étudiés et présentant le plus d'intérêt sont les systèmes au soufre. Ce sont certaines combinaisons organiques du soufre contenant un groupement sulfhydrile SH. J. de Rey-Palhade, le premier, a montré, en 1888, que la levure de bière est capable d'hydrogéner le soufre en hydrogène sulfuré. Il admet l'existence dans l'organisme d'un corps organique soufré jouant un rôle important dans la respiration, auquel il donne le nom de philothion. Heffter montre, en 1904, que certains thio-dérivés, comme la cystéine, l'acide thio-glycolique et l'acide thio-lactique jouent un rôle important dans la respiration des tissus. Enfin, en 1918, Meyerhoff isole de la levure de bière un corps soufré, véritable « corps respiratoire » identifié en 1921 par Hopkins sous le nom de *glutathion*. Ce corps est un dipeptide, combinaison de cystine ou de cystéine et d'acide glutamique. Son rôle oxydant est facile à concevoir de par sa structure chimique. La cystéine par oxydation se change facilement en cystine qui,

en se réduisant, se transforme de nouveau en cystéine. Stewart et Tunnicliffe ont élucidé la formule chimique exacte du glutathion et en ont même réalisé la synthèse. Hopkins l'a trouvé dans de nombreux tissus et a montré son pouvoir oxydo-réducteur. MM. Binet et Blanchetière ont précisé, par des dosages précis, la teneur des différents tissus en glutathion. Il ressort de leurs travaux que les capsules surrénales sont de loin les organes les plus riches de l'économie en glutathion. Ces glandes joueraient, selon ces auteurs, selon M. Loeper et ses collaborateurs et enfin d'après les travaux récents de V. Szentgyorgyi, un rôle très important dans la production et la sécrétion de ce corps. Le glutathion est une substance intracellulaire bien fixée à celle-ci (Fabre et Simonet) probablement à l'appareil mitochondrial (Joyet, Lavergne, Giroud).

Le mode d'action de ces systèmes oxydo-réducteurs, en particulier du glutathion, peut être interprété de diverses façons. Il est vraisemblable, d'après Engler et Wild, qu'il y a, au cours de la réaction, une formation de peroxydes très instable :

Une oxydation banale se produisant lentement peut être schématisée de la façon suivante : $A + O = AO$, le système oxydo-réducteur C forme avec l'oxygène un peroxyde :



Le peroxyde agissant sur A donne : $C \begin{array}{c} O \\ | \\ O \end{array} + A \rightarrow AO + CO$. L'oxyde lui-même formé dans la réaction est instable et l'oxydo-réducteur C régénère : $CO + A \rightarrow AO + C$.

Ainsi a pu se résumer la question de la respiration cellulaire à l'état actuel. Nous avons vu que l'oxydation rapide, se produisant dans des conditions physiologiques de température, qui est à la base de la respiration, nécessite l'intervention d'un catalyseur. Nous allons tenter de donner une autre explication de cette catalyse, à l'aide de l'intervention du glycogène.

CHAPITRE II

Le Glycogène Corps Respiratoire

L'action diastasique semble avant tout due à des propriétés physico-chimiques de certains corps. Nous avons envisagé plus haut le facteur surface qui, d'après tous les auteurs modernes, est primordial dans tous les phénomènes de catalyse d'une façon générale. « Le problème du mécanisme de l'action diastasique réside dans la structure micellaire plutôt que dans la structure moléculaire de la diastase » disent MM. Hugounenq et Loiseleur auxquels nous devons des recherches extrêmement intéressantes précisément sur l'action diastasique du glycogène. Ces auteurs ont envisagé à peu près exclusivement les actions de protéolyse, comme type d'activité diastasique. Dans une première série d'expériences, en 1924, ils ont trouvé que le glycogène possédait une action faiblement catalytique sur les phénomènes d'hydrolyse des matières protéiques. Avec toute la rigueur scientifique nécessaire, ils ont recherché la cause de cette action ca-

talytique exercée par un corps qui n'est nullement connu comme diastase. Ils ont éliminé la possibilité d'une diastase contenue dans le glycogène comme impurété, mais ils sont arrivés à la conclusion que l'activité du glycogène n'est pas due à ce corps lui-même. Le glycogène purifié d'une façon très soignée n'exerce plus aucune influence sur la désintégration des protéines. Ils ont supposé que les impuretés minérales contenues dans le glycogène ordinaire étaient indispensables à la production de la catalyse. « Les choses se passent comme si l'action catalytique était conditionnée par la présence simultanée du glycogène et des éléments minéraux ». Il semble, d'après ces auteurs, que c'est avant tout l'élément métallique du sel minéral qui intervient. L'électrolyte contenu dans le glycogène, surtout le chlorure de sodium, se dissocie sur la surface de la micelle en un anion Cl et un cation Na . Il semble que seul le cation soit absorbé par la micelle et se trouve concentré à la surface de celle-ci. Les cations bivalents Ca et Mg ont plus d'action que les cations monovalents Na et K .

Les mêmes auteurs ont repris le sujet en 1926, visant cette fois-ci les actions diastasiques oxydantes du glycogène. Ils se basent sur les expériences antérieures de Lumière et Chevrotier et de Trillat (nous avons déjà cité celle de ce dernier auteur) qui préparent pour ainsi dire des diastases synthétiques par l'union d'un électrolyte et d'un colloïde. MM. Hugounenq et Loiseleur préparent un corps analogue, le glycogène manganique qui représente une oxydase synthétique de très grande activité. Ils ont

procédé avec ce corps à l'oxydation de la benzidine, de certains phénols (pyrogallol, acide gallique, gaïacol, hydroquinone, etc.) de l'aldéhyde salicylique et de l'alcool benzylique. Ils ont contrôlé leurs expériences par des réactions colorées de grande sensibilité qui ont été comparées à celles des témoins sur lesquels ils ont fait agir du glycogène dans les réactions oxydasiques, car aucun autre polysaccharide, l'amidon, l'inuline n'agissent dans le même sens avec autant d'intensité. La réaction du milieu semble jouer un rôle important tout comme dans les actions diastases.

Somme toute, il semble « que le schéma des diastases se réduit à un ion actif, fixé par simple absorption sur un squelette colloïdal inerte ».

Tels sont les faits acquis par les travaux de MM. Hugounenq et Loiseleur, en accord, tout au moins partiellement, avec les travaux de M. Jacot qui étudie la question depuis 1920 et qui a publié ses résultats dans un volume en 1926.

Par des expériences très simples, que nous avons eu l'occasion de reproduire, l'auteur établit d'une façon incontestable l'action oxydante du glycogène. Nous reviendrons sur le détail de ces expériences : nous voudrions montrer auparavant les divergences de ces deux séries de travaux. M. Jacob trouve, contrairement à MM. Hugounenq et Loiseleur, que les métaux lourds n'exerçaient aucune influence favorisante sur l'intensité des oxydations par le glycogène. L'auteur n'en conclut pas que le glycogène agit seul ; il reconnaît l'impossibilité d'obtenir du glycogène absolument pur et rien que par

l'usage des instruments métalliques celui-ci peut contenir des traces de métaux. Il procède donc par une méthode qui nous semble grossière, il ajoute simplement du manganèse au glycogène et il constate que cette addition n'exerce aucune influence favorisante. Ce résultat nous semble parfaitement logique et les travaux des auteurs cités avant M. Jacot nous ont montré que : 1°) la condition première de l'action de l'élément métallique est l'absorption de l'ion à la surface du colloïde et que 2°) il existe une quantité optima du métal au-delà de laquelle celui-ci exerce une action plutôt empêchante que favorisante.

A part ce point un peu particulier de la question de la codiastase métallique, M. Jacot est d'accord avec MM. Hugoumenq et Loiseleur quant à l'action diastasique oxydante exercée par le glycogène. Il va beaucoup plus loin : pour lui, le glycogène n'est pas une simple illustration de la structure physico-chimique des diastases, il est le ferment respiratoire qui intervient dans un grand nombre de réactions de l'organisme. Nous allons examiner quelques points de sa conception.

L'expérience qui sert de point de départ à ses recherches et que nous avons répétée est la suivante :

On met dans deux tubes à essai de même diamètre une solution colloïdale de glycogène. Dans le tube n° 1 on ajoute un peu de poudre d'adrénaline pure, le tube n° 2 sert de témoin. On observe alors deux phénomènes d'une importance primordiale : 1°) le tube renfermant l'adrénaline et le glycogène s'éclaircit progressivement, alors que le tube témoin reste trouble. Cet éclaircissement est

la conséquence de la dissémination du sel de glycogène, dissémination que l'on contrôle aisément à l'ultramicroscope. *L'adrénaline dissémine donc le glycogène.* — 2°) Le tube n° 1 rosit notablement plus vite n° 2 témoin. L'adrénaline pure a été transformée par le glycogène en oxy-adrénaline rose, inactive au point de vue physiologique, comme on peut s'en convaincre par les tests usuels. *Le glycogène oxyde l'adrénaline.*

Nous avons pu reproduire, d'après M. Jacot, l'oxydation de certains corps voisins, au point de vue chimique, de l'adrénaline, comme la pyrocatéchine. Encore plus décisive est l'oxydation de l'acide lactique en acide carbonique. Nos résultats différaient un peu de ceux de M. Jacot sans doute parce que nous disposions d'une balance moins sensible. Dans l'expérience, l'acide carbonique dégagé est transformé immédiatement en carbonate de calcium par passage dans de l'eau de chaux. Au bout de 10 jours, l'auteur trouve dans un flacon contenant 10 cc. d'une solution colloïdale de glycogène à 1 % et 1 cc. de solution d'acide lactique, un précipité de carbonate de calcium pesant 11 milligrammes, alors que les tubes témoins en contenaient 1, 3 et 4 milligrammes. Dans des conditions absolument identiques, nous avons trouvé des différences moindres : 8 milligrammes pour le flacon n° 1 et 4 milligrammes pour le flacon témoin. L'oxydation spontanée de l'acide lactique au contact de l'oxygène de l'air peut être variable et ceci avec l'imprécision de nos moyens de mesure explique la discordance de nos résultats. Quoi qu'il en soit, il semble évident que l'acide lac-

tique se trouve brûlé au contact de l'oxygène de l'air, grâce à l'action favorisante du glycogène.

Si M. Jacot n'admet pas le rôle actif des électrolytes dans l'action oxydasique du glycogène, il ne nie pas le rôle indirect de ceux-ci dans l'intensification de ce phénomène. Certains électrolytes, notamment le NaCl, favorisent l'oxydation en disséminant le glycogène. Dans une des expériences de l'auteur, l'oxydation de la pyrocatéchine double d'intensité quand on ajoute une petite quantité de NaCl.

En l'état actuel de la question, il est impossible de fournir des preuves directes du rôle physiologique du glycogène comme oxydase animale. Les réactions ne peuvent être reproduites que in vitro et seront ainsi toujours passible de graves objections. La réaction de l' α naphтол paraphénylènediamine pratiquée par M. Jacot avec des fragments de foie contenant des quantités connues de glycogène manque de précision et ne met pas à l'abri de grossières erreurs, dont nous ne citerons que la possibilité d'une intervention oxydasique autre que celle du glycogène. Aussi nous n'avons pas reproduit cette expérience qui, à notre avis, ne fournit aucune preuve en faveur de l'action oxydante du glycogène dans les conditions physiologiques. Il nous semble, avec l'auteur, que les arguments les plus solides quoique encore tout à fait hypothétiques sont les arguments indirects qui sont les explications de certains phénomènes à l'aide de l'hypothèse du glycogène-oxydase. Nous reviendrons en détail sur ces arguments indirects, dont certains auront d'au-

tant plus de valeur qu'ils ont été établis indépendamment des travaux de M. Jacot.

La conception de cet auteur peut se résumer de la façon suivante : « Il est très vraisemblable que, venu du plasma sanguin et lymphatique, O^2 se trouve attiré, absorbé par le glycogène cellulaire, qui le cède sous forme d'oxygène atomique ou actif aux substances oxydables qu'il a aussi absorbées ». Pour des raisons que nous avons exposées au début de ce chapitre nous sommes portés à interpréter l'action oxydante du glycogène d'une façon différente. Nous croyons que ce corps forme avec un électrolyte, probablement un cation, un couple diastasique dans lequel le glycogène intervient comme tout colloïde par sa surface, mais où l'élément véritablement actif est l'électrolyte. Malgré cette différence de conception, nous ne croyons pas moins avec M. Jacot que « c'est l'étendue de la surface de glycogène qui commandera les mouvements respiratoires ». En dehors de la surface, le pouvoir d'absorption du glycogène intervient d'une façon très appréciable dans son activité oxydasique. M. Jacot a montré que les corps absorbés par le glycogène sont oxydés par ce corps ou facilitent par leur présence l'oxydation d'un autre corps (Ex. le NaCl déjà cité).

Le glycogène fait partie intégrante de toute cellule animale dans des proportions variables. Les plus grandes quantités de glycogène se trouvent précisément dans des tissus qui fournissent un travail intense incessant des oxydations énergiques et instantanées, comme le foie, le muscle, etc. L'ubiquité de ce corps, son accu-

mulation dans des organes particulièrement actifs, mises en parallèle avec son pouvoir oxydant, fait prévoir un rôle de tout premier plan de ce corps dans l'organisme. Sans admettre avec M. Jacot que le glycogène représente le catalyseur principal de presque toutes les réactions chimiques dont notre organisme est le siège, même l'état actuel embryonnaire de la question permet d'entrevoir une influence extrêmement importante de ce corps sur le métabolisme et même sur certaines réactions motrices de l'organisme animal.

CHAPITRE III

Explication de Certains Phénomènes à l'aide de la notion du Glycogène-Oxydase

Nous avons déjà dit, tout au début de notre travail, que nous sommes loin de considérer la notion du glycogène-oxydase comme solidement établie. Les quelques phénomènes biologiques que nous allons essayer d'expliquer à l'aide de cette notion ne se prêtent pas à une autre explication et nous pouvons les considérer en quelque sorte comme des arguments indirects, dont nous nous rendons parfaitement compte de la valeur tout à fait relative.

Depuis sa découverte par Claude Bernard, en 1856, le glycogène était considéré par tous les auteurs comme une substance de réserve, permettant sous une forme condensée d'accumuler dans l'organisme les hydrates de carbone. Selon cette conception encore en ce moment classique, la forme d'utilisation des glucides dans l'or-

ganisme animal est le glucose. Le glycogène n'agit de cette sorte que par la mise en liberté de cette substance. Nous croyons que cette conception est basée sur une erreur d'interprétation de certains faits, que l'état actuel de la science des colloïdes permet de redresser dans une certaine mesure. Nous pensons que la forme d'utilisation des corps est celle sous laquelle ceux-ci se trouvent dans la cellule. Les liquides organiques, notamment le plasma sanguin, se sont prêtés à une étude plus facile et pendant longtemps on a considéré que la forme utile des substances nécessaires à l'organisme sont celles qui sont décelables dans le sang. Nous croyons, au contraire, que le glucose, — en envisageant le point particulier des hydrates de carbone, — n'est qu'une forme de passage de ces substances permettant leur transport par la circulation. Somme toute, le glucose est l'hydrate de carbone circulant, tandis que le glycogène représente l'hydrate de carbone de constitution et l'hydrate de carbone de réserve.

Quand M. le Professeur Roger a montré, en 1887, que la fonction antitoxique du foie était en rapport étroit avec sa teneur en glycogène, la conception classique de Claude Bernard semblait devoir se modifier. Plus récemment, en 1922, cet auteur rappelle ses recherches et conclut de la façon suivante : « Pour expliquer cette corrélation, on pouvait émettre deux hypothèses : considérer le glycogène comme un témoin de l'activité cellulaire ; ou bien supposer que le glycogène ou le glucose qui en dérive, intervient directement pour former avec la substance toxique une combinaison inof-

fensive. Une expérience le convainc de la vraisemblance de cette dernière hypothèse. Si aux animaux inanitiés, dont le foie n'arrête plus les poisons injectés par la veine porte, on introduit simultanément avec ces derniers une certaine quantité de glucose, la fonction antitoxique reprend. M. Roger conclut donc que c'est probablement grâce à la formation de glucose que le glycogène contribue à la fonction antitoxique du foie. Le mécanisme de cette fonction antitoxique a été très bien élucidé par M. Roger. La neutralisation des poisons se ferait par la conjugaison glycuronique. « Les substances toxiques possédant ou pouvant acquérir dans l'organisme une fonction alcoolique ou phénolique s'unissent aux sucres du foie pour former des glucosides. Ceux-ci subissent une oxydation sur leur chaînon alcoolique terminal et donnent des acides glycuroniques conjugués qui sont peu toxiques et s'éliminent facilement par la sécrétion rénale. » Nous croyons que l'introduction d'une action oxydasique du glycogène expliquerait facilement cette oxydation qui est à la base de la conjugaison glycuronique. Les expériences de MM. Hugounenq et Loiseleur et de M. Jacot démontrent que les phénols sont oxydés par le glycogène, il nous semble donc légitime d'admettre que le glycogène est l'agent catalyseur de cette réaction, ce qui expliquerait le parallélisme de la fonction antitoxique et la teneur du foie en glycogène.

La sulfo-conjugaison semble être également un des modes de neutralisation des poisons par le foie. L'indol, qui est un des produits de désintégration toxique du contenu intestinal par l'intervention des fermentations

microbiennes, s'élimine sous la forme d'indoxylsulfate de potassium. L'union de l'indol au soufre protéique se produit par des processus d'oxydation complexes que l'intervention du glycogène-oxydase explique facilement.

Les expériences du professeur Roger ont démontré que les alcaloïdes se fixent au niveau du foie. Or, les alcaloïdes sont absorbés par le glycogène et probablement par ce fait oxydés. Le cas du cyanure de potassium est tout à fait particulier. Ce corps est un antagoniste des oxydations organiques et il semble, d'après les expériences de M. Jacot, par le pouvoir de dissémination important qu'il possède sur le glycogène. Ainsi il épuise tout l'oxygène intracellulaire en accélérant les processus d'oxydations, ensuite par le radical CN il inhibe les oxydations ultérieures. Ce cas est d'autant plus intéressant que Warburg l'a expliqué par l'action du KCN sur le fer. Les deux corps formeraient un complexe qui empêche le fer de jouer son rôle de catalyseur.

L'intervention du glycogène dans le métabolisme des graisses, par son pouvoir oxydant sur les lécithines qui sont comme l'a dit Loew des « machines à brûler les acides gras », par l'oxydation la lécithine va perdre ces acides gras qui à leur tour, par le mécanisme bien connu de la B-oxydation, se décomposent en acides de plus en plus pauvres en carbone pour donner du CO².

Pour Hofmeister la destruction de la molécule protéique peut s'effectuer par l'oxydation, le glycogène peut donc jouer un rôle important dans la fonction uropoïétique du foie. Nous n'insistons pas sur le rôle du glyco-

gène, sur le métabolisme des hydrocarbonés, particulièrement étudié par M. Jacot et qui à lui seul demanderait un travail spécial. Nous ne pouvons cependant passer sous silence sa théorie du travail musculaire surtout des muscles de la vie végétative. Pour cet auteur, le glycogène serait le corps intermédiaire entre la terminaison nerveuse et l'élément contractile. Le nerf en réglant l'état de dissémination plus ou moins grande de ce corps pourrait ainsi provoquer une contraction musculaire en diminuant la surface oxydante et facilitant la réaction anaérobie qui est à la base de la contraction musculaire. Au moment du relâchement, le glycogène disséminé permet la reconstruction des éléments cellulaires par oxydation.

Nous rapprochons de ces hypothèses les recherches de M. Loeper et de ses collaborateurs sur le glycogène du cœur. Dans une première communication faite au début de cette année à la Société de Biologie, ces auteurs montrent que le cœur contient des réserves glycogéniques importantes. Au cours du développement embryogénique le glycogène apparaît au niveau des éléments du faisceau primitif. Ils interprètent sa présence à ce niveau comme un témoignage d'une fonction spéciale de ces cellules. « Les cellules du faisceau unitif apparaissent donc comme des glandes à glycogène, comme des réserves de combustible, qu'elles distribuent aux fibres adultes du myocarde ». Au point de vue physiologique il n'est pas douteux, depuis les travaux de Locke, que les hydrates de carbone sont indispensables au fonctionnement cardiaque. L'addition de sucre au liquide de perfusion per-

met une survie très prolongée au cœur isolé. Dans un mémoire ultérieur les auteurs étudient l'activité du cœur d'escargot en rapport avec sa teneur en glycogène. Leurs conclusions sont les suivantes : « Le cœur d'escargot abandonne son glycogène au fur et à mesure de son travail et le perd dès qu'il est épuisé ».

« Son activité se maintient d'autant plus longtemps qu'il est plus glycogéné ».

« La régularité des contractions sinon leur intensité est en général dans les cœurs de glycogène normale que dans les cœurs de glycogène inégale ou ponctuée ».

Il semble en outre que le cœur reconstitue peu à peu du glycogène aux dépens du glucose du liquide de perfusion. Si l'on place des cœurs arrêtés et épuisés dans des liquides fortement sucrés, on voit les contractions reprendre. L'examen histologique montre la reconstitution du glycogène. Malgré ce fait du besoin immédiat de glycogène et non point de glucose, les auteurs restent fidèles à la conception classique du glycogène sucre de réserve.

De très nombreux autres phénomènes sont susceptibles d'être éclairés encore par la notion du glycogène-oxydase. Le balancement de la glycémie et de l'acidose diabétique s'explique aisément par ce que nous avons dit sur le rôle du glycogène dans le métabolisme des graisses, certains états de colloïdoclasie et d'anaphylaxie s'expliquent par des phénomènes de dispersion du glycogène colloïdal. L'action antagoniste de l'adrénaline et de l'insuline s'éclaire par le pouvoir disséminateur de la première et flocculateur de la seconde sur le glycogène.

etc. Nous ne voulons pas prolonger cette liste, car d'une part notre hypothèse ne semble pas encore assez solidement établie pour pouvoir être ainsi généralisée, et d'autre part la nature intime de ces phénomènes n'est pas suffisamment connue pour pouvoir servir d'argument à une théorie.

Les quelques faits que nous avons relatés dans ce travail nous semblent néanmoins dignes d'attention et incitent à la recherche de preuves plus convaincantes pour une théorie générale d'un rôle actif et des fonctions physiologiques immédiates du glycogène.



Conclusions

1) La conception actuelle de la nature des diastases considère ces corps composés d'un élément colloïdal, dont la structure micellaire offre une grande surface pour les réactions ; et d'un élément minéral, un électrolyte, dont le cation jouerait le rôle véritablement actif dans l'action diastasique. Il semble que le glycogène, de par son ubiquité et son activité oxydante *in vitro*, puisse être considéré comme l'élément colloïdal d'une oxydase dont l'électrolyte est inconnu.

2) Il existe un parallélisme saisissant entre un certain nombre de fonctions organiques et la teneur en glycogène de l'organe actif, comme par exemple la fonction antitoxique du foie (G. H. Roger), l'activité cardiaque (M. Loeper), la contraction musculaire, etc.

3) Il nous semble que la conception classique du glycogène-hydrate de carbone de réserve mérite d'être révisée

et que vraisemblablement le glycogène joue un rôle actif dans l'organisme, non seulement en fournissant du glucose, mais par sa structure colloïdale et ses propriétés oxydantes.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*

ROGER. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie

- AUBEL, GENEVOIS et WURMSER. — C. R. Académie des Sciences, 1927, t. 184, p. 467.
- BACH. — Oxydations prozesse in der lebenden Substanz. Handbuch d. Bioch. Erg. Jena, 1913.
- G. BERTRAND. — C. R. Acad. Sc., 1894, t. 118, p. 1215.
- DESGREZ. — Précis de chimie médicale.
- DUCLAUX. — Les colloïdes, Paris, 1920.
- Traité de microbiologie, Paris, 1899.
- FABRE et SIMONNET. — C. R. Acad. Sc., 19 déc. 1927.
- HEFFTER. — Beitr. chem. Phys. u. Path., 1904, t. V, p. 213.
- HOPKINS. — Bioch. Journal, 1921, t. 15, p. 286.
- Bull. Soc. Chimie Biol., 1923, t. 5, p. 761.
- HUGOUNENQ et LOISELEUR. — Recherches expérimentales sur l'action catalytique de certains colloïdes et particulièrement du glycogène, comparée aux phénomènes diastasiques. — Soc. Ch. biol., 1924, t. 6.
- De l'absorption élective des colloïdes. — Ibidem, 4 mai 1926.
- JACOT. — Glycogène, adrénaline, insuline, Paris, 1926.

- JOYET-LAVERGNE. — Sur le rôle du chondriome dans le métabolisme cellulaire. — Soc. Biol., 2 juillet 1927.
- KEILIN. — Le cytochrome. Réunion plénière de la Soc. Biol., 1927.
- LAMBLING. — Précis de Biochimie, Paris, 1919.
- LANGMUIR. — J. Am. Chem. Soc., 1919, t. 41, p. 868.
- LOEPER, LEMAIRE. — Les réserves glycogéniques du cœur. — Soc. Biol., 25 janvier 1930.
- LOEPER, LEMAIRE et TONNET. — L'amylase du cœur, Ibidem.
- LOEPER, LEMAIRE et MOUGEOT. — Le rôle du glycogène dans l'activité du cœur d'escargot. — Académie des Sciences et Progrès Médical, 19 avril 1930.
- MEYERHOF. — Pfluger's Arch. f. ges. Phys., 1918, t. CLXX, nos 1 et 2.
- OPPENHEIMER. — Die Fermente und ihre Wirkungen, Leipzig, 1925.
- Lehrbuch der Enzyme, Leipzig, 1927.
- PARNAS. — Le métabolisme du muscle en activité. Réunion pl. Soc. Biol., 1929.
- J. DE REY-PAILHADE. — Expériences montrant à la fois le pouvoir oxydant et le pouvoir réducteur des tissus. — Soc. Biol., 29 mai 1897.
- ROGER. — Physiologie normale et pathologique du foie, Paris, 1922.
- Importance et signification de la glycogénie hépatique. — Presse Méd., 1922, n° 14.

SPALLANZANI. — Opuscles de physique animale et végétale, Paris, 1797.

STEWART et TUNNICLIFFE. — Bioch. Journ., 1925, t. 19, p. 207.

THURLOW. — Bioch. J., 1925, t. 19, p. 75.

TRILLAT. — Bull. Soc. Chimie, 1904, t. 31, p. 811.

WARBURG. — Bioch. Zeit., 1923, t. 136, p. 266.

— Ibidem, 1924, t. 152, p. 479.

WIELAND. — Mechanismus der biol. Oxydation. Handb. der Biochemie, bd. 2, Jena, 1923.

— Ergebnisse der Physiol., 1922, t. 20, p. 477.

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette
